



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 148 426
A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 84114893.5

(51) Int. Cl.: **B 65 D 51/00**

(22) Anmeldetag: 07.12.84

(30) Priorität: 22.12.83 DE 3346351

(71) Anmelder: **Pharma Gummi Wimmer West GmbH,**
Stolberger Strasse 21-27, D-5180 Eschweiler (DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung: 17.07.85
Patentblatt 85/29

(72) Erfinder: **Wimmer, Hans, An Adamshäuschen 13,**
D-5100 Aachen (DE)

(84) Benannte Vertragsstaaten: **AT BE CH DE FR GB IT LI LU**
NL SE

(74) Vertreter: **Patentanwälte Dipl.-Ing. Hans Schmitt**
Dipl.-Ing. Wolfgang Maucher, Dreikönigstrasse 13,
D-7800 Freiburg i.Br. (DE)

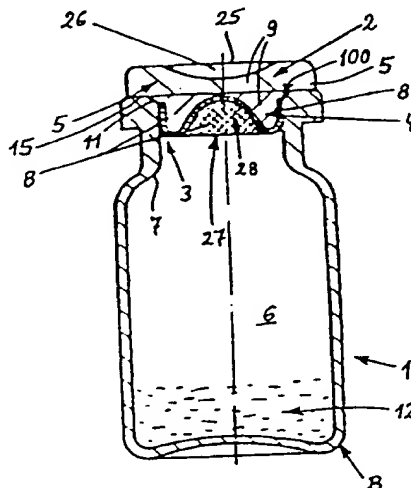
(54) **Pharmazeutischer Stopfen, Kolben od. dgl. und Verfahren zum Herstellen von pharmazeutischen Stopfen, Kolben od. dgl.**

(57) Bei einem pharmazeutischen Stopfen (2), Kolben od. dgl. Gummiteil zum Verschließen einer Medikamentenflasche (1), Unterteilen eines Spritzenzylinders od. dgl. besitzt der Stopfen, Kolben od. dgl. Verschlussteil eine gegenüber dem Behälterinhalt (12) weitgehend inerte Schicht. Dazu sind am im wesentlichen zylindrischen Hals (4) des Stopfens (2), Kolbens od. dgl. an einem dementsprechenden Behälterinnenraum (6) zugewandten, mindestens teilweise an der Behälterinnenwand (7) oder dessen Mündung anliegenden Bereich ein fluorierter Polymerfilm (8) od. dgl. Inertfilm vorgesehen, und ein weiterer Bereich des Stopfenhalses (4) liegt unmittelbar an der mindestens im wesentlichen zylindrischen Wand der Behältermündung an.

Beim Herstellungsverfahren für den Stopfen od. dgl. sind drei Arbeitsschritte vorgesehen: Ein zuerst herzustellendes Stopfenteil wird zusammen mit einem fluorierten Polymerfilm (8) od. dgl. gleichzeitig hergestellt, unter mindestens teilweiser Vulkanisation dieses Stopfenteiles; dieses Zwischenprodukt wird ausgestanzt und in ein zweites Formwerkzeug eingebracht, und in einem dritten Arbeitsschritt wird ein Stopfenaußenteil mit dem vorerwähnten Stopfeninnenteil zusammengefügt und ausvulkanisiert. Der dem Behälterinhalt zugewandte fluorierte Polymerfilm (68) od. dgl. geht praktisch keinerlei Reaktion mit diesem ein, während ein äußerer, gummielastischer Teil des Stopfenhalses (4) od. dgl. den Behälter (1)

gas-, wasserdampfdicht usw. abschließt (Fig. 1).

In Sonderfällen kann die Verbindung zwischen dem Inertfilm (8) und dem gummielastischen Teil des Stopfens im Bereich einer Durchstichstelle für einen Infusionsdorn unterbrochen sein.



PATENTANWÄLTE
DIPL.-ING. H. SCHMITT
DIPL.-ING. W. MAUCHER

0148426
78 FREIBURG I. BR.
DREIKÖNIGSTR. 13
TELEFON: (0761) 70773
70774
6. Dez. 1984

1 Anm.:
Firma
Pharma-Gummi
Wimmer West GmbH
Stolberger Straße 21 - 41
5180 Eschweiler

5

UNSERE AKTE - BITTE STETS ANGEHEN!

E 84 486 S

10 Pharmazeutischer Stopfen, Kolben od. dgl. und Verfahren
zum Herstellen von pharmazeutischen Stopfen, Kolben od.
dgl.

15 Pharmazeutischer Stopfen, Kolben od. dgl. Gummiteil zum
Verschließen oder Unterteilen einer Flasche, eines Sprit-
zenzylinders od. dgl. Behälter, wobei der Stopfen od.
dgl. eine dem Behälterinneren zugewandte und dem dortigen
Behälterinhalt gegenüber weitgehend inerte Schicht auf-
20 weist.

Zum Abdichten und Verschließen von Medikamentenflaschen
werden Stopfen von unterschiedlicher Form und Werkstoff
eingesetzt (z. B. DE-PS 19 01 239, DE-PS 19 46 566).
25 Solche Stopfen bestehen in der Regel aus natürlichem
oder synthetischem Gummi, gummielastischen oder reinen
Thermoplasten. Diese Werkstoffe werden nachstehend kurz
mit "Gummi", die daraus bestehenden Stopfen kurz mit
"Gummistopfen" und deren aus diesen Werkstoffen bestehende
30 Teile mit "gummielastische Teile" bezeichnet. Die elasti-
schen Eigenschaften solcher "Gummistopfen" sind insbeson-
dere bei Medikamentenflaschen, Spritzenzylindern u. dgl.
häufig aus Glas bestehenden Behältern erforderlich und
erprobt. Solche Gummistopfen erlauben nämlich einerseits,
35 die Toleranzen von Flaschenmündungen bzw. Spritzenzylind-

- 1 dern auszugleichen, so daß auch über einen längeren Zeit-
raum eine gute, sichere Abdichtung des Behälters od.dgl.
gewährleistet ist. Andererseits benötigt man derartige
Gummistopfen auch, um die Entnahme des Behälterinhaltes
5 durch Durchstechen mittels Kanülen, Infusions- oder
Transfusionsgeräten zu ermöglichen; analoges gilt für
die Zugabe von Medikamenten in einen solchen Behälter.

- Die in Glasflaschen, Spritzenzylindern od. dgl. Behälter
10 verschlossen aufzubewahrenden, in der Regel flüssigen
oder pulverförmigen pharmazeutischen Zubereitungen stel-
len sehr unterschiedliche Anforderungen an den zu ver-
wendenden Stopfenwerkstoff. Beispielsweise ist chemische
oder biologische Verträglichkeit des Gummistopfens mit
15 dem Flascheninhalt gefordert. Außerdem ist bei sauer-
stoff- oder feuchtigkeitsempfindlichen Flascheninhalten
die Gas- oder Wasserdampfdichtigkeit des Verschußstop-
fens wesentlich. Weiterhin darf der Stopfenwerkstoff
keine Veränderung des therapeutischen Wertes des Behäl-
20 terinhaltes verursachen, z. B. dadurch, daß er schädliche
oder ein pharmazeutisches Präparat verändernde Inhalts-
stoffe abgibt bzw. Bestandteile aus der pharmazeutischen
Zubereitung od. dgl. aufnimmt.

- Zahlreiche Werkstoffzusammensetzungen für Stopfen können
25 die vorstehend erwähnten Probleme nur annähernd lösen.
Insbesondere fehlt es derzeit an einem Stopfen bzw. ei-
nem Stopfenwerkstoff, der allen gewünschten Anforderungen
entspricht.

- 30 Die vorstehenden, für Gummistopfen aufgezeigten Probleme
gelten gleichermaßen auch für Kolben von Spritzenzylin-
dern, Spritzampullen und/oder auch für Zweikammer-Spritz-
ampullen. Dementsprechend werden in dieser Anmeldung un-
ter "Behältern" auch Spritzenzylinder von Injektions-
35 spritzen und unter "Stopfen od. dgl." auch Kolben, Ab-

- 1 schlußteile von Spritzenzylindern, z. B. von Injektions-
spritzen od. dgl. Verschlußteile verstanden.

5 Es wurde bereits versucht, durch unterschiedliche Behand-
lungen oder Beschichtungen von Stopfen od. dgl. den Be-
hälter gegen unerwünschte chemische oder physikalische
Wechselwirkung mit dem Verschlußstopfen od. dgl. zu
schützen. So hat man versucht, den Stopfenwerkstoff
10 durch chemische Behandlung zu verbessern oder z. B.
durch mehrmaliges, subaquaales Autoklavieren lösliche
Bestandteile aus dem Stopfenwerkstoff zu entfernen. Diese
Maßnahmen helfen jedoch nur bedingt und die erreichte
Wirkung ist. in der Regel von kurzer Dauer.

15 Es wurden deshalb auch noch andere Wege gesucht, die
aufgezeigte Problematik zu beherrschen. Z. B. hat man
versucht, die Oberfläche von Stopfen, Kolben od. dgl.
zu beschichten und auf diese Weise Wechselwirkungen zw-
ischen Stopfen od. dgl. und Behälterinhalt zu vermeiden.
20 Beispielsweise wurden polymere Siloxanschichten auf die
Oberfläche von Stopfen od. dgl. aufgebracht und dort fi-
xiert oder die Stopfen od. dgl. wurden mit einem che-
misch geeigneten Lack versehen. Diese Beschichtungen ha-
ben jedoch gravierende Nachteile. Dazu gehören insbeson-
25 dere das Splittern oder Abplatzen bei der Verarbeitung
der Stopfen od. dgl., bei ihrem Aufdrücken auf Behälter
oder das Ablösen oder Abreiben dieser Schicht während
des Transportes dieser Stopfen oder während ihrer Hand-
habung. Analoges gilt für mit entsprechenden Beschich-
30 tungen versehene Kolben, wo z. B. ein Absplittern oder
Abplatzen leicht beim Einführen des Kolbens in den
Spritzenzylinder oder z. B. bei seiner Handhabung erfol-
gen kann. Außerdem besteht der Nachteil, daß Schichten,
die genügend dünn sind, keine absolut neutrale Sperr-
35 schicht bilden.

- 1 Ferner hat man bereits ins Auge gefaßt, Schutzschichten
auf Stopfen od. dgl. aufzusintern oder aufzudampfen. Dies
hat sich jedoch in der Praxis als nicht recht durchführ-
bar erwiesen, da das Trägermaterial (Gummi- oder Thermo-
5 plaste) die für diese Prozesse notwendigen Temperaturen
nicht ohne Schädigungen überstehen.

- Seit einiger Zeit sind fluorierte Polymere als dünne Fo-
lien bekannt, die auf einer zu schützenden Fläche des
10 Stopfens durch physikalische oder schemische Fixierung
aufgebracht werden können (z. B. DE-OS 21 46 421). Diese
chemisch sehr inerten und widerstandsfähigen fluorierten
Polymerfilme können das Problem der Unverträglichkeit
zwischen Stopfenwerkstoff einerseits und Behälterinhalt
15 andererseits zwar weitgehend beseitigen; bei der prakti-
schen Anwendung solcher mit Polymerfilmen versehenen
Stopfen ergeben sich jedoch Schwierigkeiten. Die die in-
erte Schicht beim Stopfen bildenden Folien haben eine
erhebliche Härte und sind wenig verformbar. Daraus er-
20 gibt sich der Nachteil, daß zwischen dem Glasbehälter
od. dgl. einerseits und dem mit einer fluorierten Poly-
merfolie versehene Stopfen die erwünschte Dichtung ver-
loren geht, wenn die Polymerfolie den gesamten in die
Behältermündung einzusetzenden Stopfenhals ummantelt.
25 Die Gas- und Wasserdampfdurchlässigkeit an der Grenz-
fläche zwischen der fluorierten Folie des Stopfenhalses
einerseits und der Innenwand der Behältermündung anderer-
seits wird so hoch, daß z. B. ein Vakuum innerhalb des
Behälters nicht über ausreichend lange Zeiträume auf-
30 rechterhalten werden kann. Ein solches Vakuum ist z. B.
bei zahlreichen gefriergetrockneten Produkten erforder-
lich. Außerdem ist durch das Aufeinandertreffen zweier
harter Stoffe (z. B. fluorierten Polymerfilm auf Glas)
die bei medizinischen Behältern notwendige Sterilität
35 nicht über längere Zeit zu gewährleisten. Wenn, wie

1 DE-OS 21 46 421 zeigt, nur ein schmaler Abschnitt eines
Flansches eines gummielastischen Stopfenoberteils eine Behäl-
terstirnseite abdeckt, ist eine ausreichende Abdichtung
gegen Gas- und wasserdampfdurchlässigkeit nicht mehr mit
5 der notwendigen Sicherheit gegeben.

Außerdem ergeben sich bei der Herstellung der vorerwähn-
ten, mit einer fluorierten Polymerfolie versehenen Stop-
fen Schwierigkeiten, insbesondere, wenn bei diesen Fo-
10 lien größere Verformungen vorgenommen werden müssen.
Dann sind bei diesen Folien Faltenbildungen und Poren in
der Regel nicht zu vermeiden. Die Faltenbildung bringt
dann neue Probleme bezüglich der Dichtigkeit zwischen
Glas und Verschlußstopfen; die Poren ermöglichen einen
15 unerwünschten Kontakt zwischen dem Behälterinhalt und
dem Gummistopfen.

Es besteht daher die Aufgabe, einen pharmazeutischen
Stopfen, Kolben od. dgl. Gummiteil zum Verschließen bzw.
20 Unterteilen einer Flasche, eines Spritzenzylinders od.
dgl. Behälter zu schaffen, bei dem einerseits eine gute
Dichtigkeit gegen Flüssigkeit, Gase und Wasserdampf so-
wie gegen Eindringen von Keimen usw., andererseits aber
auch ein zuverlässiges Vermeiden von Wechselwirkungen
25 zwischen dem Stopfenwerkstoff einerseits und dem Behäl-
terinhalt andererseits ermöglicht wird. Insbesondere soll
dies auch bei Stopfen u. dgl. möglich sein, die nicht nur
eine ebene bzw. zylindrische, sondern auch eine kompli-
ziertere Umrißform haben. Dabei soll der Stopfen als
30 Massenartikel billig herstellbar bleiben, obgleich sein
chemisch inerter Bestandteil verhältnismäßig teuer ist.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zum Herstellen
von Stopfen od. dgl. Teile der vorbeschriebenen Art.
35 Neben den in Verbindung mit dem Stopfen vorstehend er-

- 1 örterten Problemen besteht die Aufgabe dieses Verfahrens insbesondere darin, derartige Stopfen zuverlässig und preiswert herzustellen.
- 5 Die erfindungsgemäße Lösung besteht bei einem Stopfen od. dgl. der eingangs erwähnten Art insbesondere darin, daß der in eine Flaschenmündung od. dgl. Behälterteil hineinragender Stopfenhals des Stopfens od. dgl. in einem dem Behälterinnenraum zugewandten, mindestens teilweise an
- 10 der Behälterinnenwand anliegenden Bereich einen fluorierten Polymerfilm od. dgl. Inertfilm aufweist und daß der Stopfenhals mit einem weiteren Bereich unmittelbar an der Wand der Behältermündung od. dgl. anliegt.
- 15 Bei einem solchen Stopfen od. dgl. kann der Behälterinhalt praktisch nur mit dem fluorierten Polymerfilm od. dgl. chemisch inerten Filmteil des Stopfens in Verbindung kommen, während ein weiterer Teil des Stopfenhalsses mit seinem gummielastischen Werkstoff an der Innenwand
- 20 des Behälters für eine gute Abdichtung gegen Flüssigkeiten, Gase, Wasserdampf sowie für die Abdichtung gegen das Eindringen von Keimen durch entsprechenden unmittelbaren Kontakt von Gummistopfen und Behälterglas od. dgl. sorgt. Im Bereich des Stopfenhalsses werden die Vorteile
- 25 von bisher bekannten Verschlußwerkstoffen miteinander vereinigt, ohne daß deren jeweilige Nachteile in Kauf genommen werden müssen. Dabei erstreckt sich der vom Werkstoff her teure Polymerfilm od. dgl. nur über einen verhältnismäßig kleinen Teil des gesamten Stopfens, der
- 30 deshalb vergleichsweise preiswert herstellbar ist. Weiterbildungen des Stopfens od. dgl. sind in den Unteransprüchen aufgeführt. Dabei bringt die Ausbildung nach Anspruch 5 den Vorteil, daß die aus unterschiedlichen Werkstoffen bestehenden gummielastischen Teile eine Op-
- 35 timierung der physikalischen Eigenschaften des Stopfens

- 1 ermöglichen. Die Merkmale des 6. Anspruches begünstigen die Herstellbarkeit des Stopfens und seine Qualität. Die Radialdichtungslippen am Polymerfilm verhindern nämlich, daß beim Herstellungsprozeß des Stopfens gummi-
- 5 elastischer Werkstoff am Außenrand des kappenartigen Polymerfilmes in unerwünschter Weise auftritt. Durch die Merkmale des Anspruches 6 wird eine bessere Verbindungsmöglichkeit zwischen den beiden Stopfenteilen ermöglicht.
- 10 Betreffend einem Verfahren zum Herstellen von Stopfen od. dgl. Gummiteilen zum Verschließen bzw. Unterteilen von Flaschen, Spritzenzylindern od. dgl. Behälter geht die Erfindung von einem Verfahren aus, bei dem die fertigen
- 15 Stopfen od. dgl. eine chemisch inerte Schicht aufweisen und wobei Kautschukmaterial od. dgl. in eine Form eingebracht sowie dort vulkanisiert wird. Dabei besteht das erfindungsgemäße Verfahren insbesondere darin, daß die Herstellung von Stopfen od. dgl. in drei Arbeitsschritten erfolgt, wobei zunächst ein mit seinen Abmessungen
- 20 vorgegebenes inneres Stopfenteil zusammen mit einem fluorierten Polymerfilm od. dgl. in eine Form eingedrückt wird, wobei der Polymerfilm die vorgegebene Form annimmt, sich fest mit dem inneren Stopfenteil verbindet und dieser mindestens teilweise vulkanisiert, daß in
- 25 einem zweiten Arbeitsschritt die inneren Stopfenteile entformt, ausgestanzt oder in ähnlicher Weise getrennt und in eine Endform gebracht werden, und daß in einem dritten Arbeitsschritt Stopfenaußenteile mit den Stopfennenteilen zusammen ausvulkanisiert und verbunden werden.
- 30 Bei einem solchen Verfahren wird das innere, mit einem chemisch inerten Film zu versehende Stopfenteil in einem separaten Produktionsschritt gefertigt. Hierzu wird ein Gummifell, auf das z. B. zuvor der chemisch inerte Film
- 35 auflaminiert wurde, als zunächst ebener Verbund oder

- 1 auch einzeln in die Herstellungsform gebracht und dort
mittels Druck und Wärme in die vorgesehene Form verformt
und dabei gleichzeitig untrennbar verbunden. Bei diesem
Verformungsvorgang wirkt das Gummimaterial als eine Art
5 elastisches Druckpolster, welches dazu dient, die Folie
bei den in der Form herrschenden Temperatur- und Druck-
bedingungen in die gewünschte Endform zu bringen. Fal-
ten- und Porenbildung, wie sie beim bisherigen Tiefziehen
vergleichbarer Folien auftreten können, werden vermieden.
- 10
Zusätzliche Weiterbildungen des erfindungsgemäßen Ver-
fahrens sind in den Verfahrens-Unteransprüchen und in
der Beschreibung aufgeführt. Dabei befaßt sich das Ver-
fahren nach Anspruch 14, für das selbständiger Schutz
15 beansprucht wird, mit einem Verfahren der vorstehend be-
reits genannten Art entsprechend dem Oberbegriff des 14.
Anspruches. Durch die Maßnahmen des 14. Anspruches wird
die Aufgabe gelöst, zu verhindern, daß bei Stopfen, die
mehrfach durchstoßen werden, der beim ersten Durch-
20 stich verformte Bereich des Polymerfilmes in unerwünsch-
ter Weise die Durchstichstelle offenhält. Die erfindungs-
gemäße Lösung dafür besteht darin, daß die Verbindungs-
fläche zwischen dem Polymerfilm od. dgl. Inertfilm ei-
nerseits und dem gummielastischen Werkstoff andererseits
25 im Bereich der Einstichstelle unterbrochen ist. Nach dem
ersten Einstich und dem anschließenden Entfernen des
Infusionsdornes kann sich auch der dem Flascheninneren
zugewandte Bereich des gummielastischen Stopfenteiles
unbeeinflußt von der bleibenden Verformung des Inert-
30 filmes sicher schließen.
- Im 15. Anspruch sind vorteilhafte Möglichkeiten für die
Durchführung des Verfahrensschrittes nach Anspruch 14
aufgezeigt.
- 35 Nachstehend wird die Erfindung mit ihren wesentlichen

1 Einzelheiten anhand von Ausführungsbeispielen in Verbindung mit der Zeichnung näher beschrieben. Es zeigen in unterschiedlichen Maßstäben und zum Teil stärker schematisiert:

- 5
Fig. 1 einen Längsschnitt durch eine mit einem Stopfen verschlossene Medikamentenflasche,
- 10
Fig. 2 eine teilweise im Schnitt gehaltene Seitenansicht eines Stopfens ähnlich dem gemäß Fig. 1,
- Fig. 3 eine teilweise im Schnitt dargestellte Seitenansicht eines Gefriertrockenstopfens,
- 15
Fig. 4 eine teilweise im Schnitt dargestellte Seitenansicht eines Kolbens für eine Spritzampulle,
- Fig. 5 eine teilweise im Schnitt dargestellte Seitenansicht eines Stopfens ähnlich Fig. 2, dessen
20 gummielastisches Teil aus zwei unterschiedlichen Werkstoffen besteht,
- Fig. 6 einen Teil-Längsschnitt einer offenen Herstellungsform für die Stopfen,
- 25
Fig. 7 einen der Fig. 6 entsprechenden Teillängsschnitt der hier geschlossenen Form,
- Fig. 8 a
30 und 8 b aus einem ersten "Gummifell" ausgestanzte Stopfen-Innenteile,
- Fig. 9 die zweite Herstellungsform für einen Stopfen in geöffneter Stellung und im Teillängsschnitt,
35

- 1 Fig. 10 einen Teillängsschnitt einer End-Fertigungsform
 ähnlich Fig. 9,
- 5 Fig. 11 einen Teillängsschnitt durch einen gemäß Fig. 10
 hergestellten Stopfen, der sich innerhalb einer
 Flaschenmündung befindet,
- 10 Fig. 12 eine teilweise im Schnitt gehaltene Seitenan-
 sicht einer Zweikammer-Spritzampulle, in der
 sich ein Kolben als Zylinderabschluß und ein
 weiterer Kolben als Unterteilung des Injektions-
 spritzen-Zylinders befinden und
- 15 Fig. 13 einen Längsschnitt durch einen Stopfen, der sich
 im Oberteil einer Medikamentenflasche befindet
 und durch den ein Infusionsdorn gesteckt ist,
- 20 Fig. 14 einen Längsschnitt durch einen Stopfen entspre-
 chend Fig. 13, aus dem der Infusionsdorn heraus-
 gezogen ist,
- 25 Fig. 15 a
 und 15 b Stopfenunterteile ähnlich Fig. 8 a und 8 b, bei
 denen die Verbindungsfläche zwischen dem fluo-
 rierten Polymerfilm und dem gummielastischen
 Stopfenteil im Durchstichbereich für einen In-
 fusionsdorn unterbrochen ist,
- 30 Fig. 16 einen Teil-Längsschnitt einer offenen Herstel-
 lungsform für das Stopfenunterteil gemäß Fig.
 15 a,
- 35 Fig. 17 einen Teil-Längsschnitt einer offenen Herstel-
 lungsform für die Stopfen ähnlich Fig. 6, je-
 doch für eine etwas abgewandelte Herstellungs-

1

weise und

Fig. 18 einen Teil-Längsschnitt der Herstellungsform gemäß Fig. 17 im geschlossenen Zustand.

5

10

15

20

Fig. 1 zeigt eine Medikamentenflasche 1, durch durch einen im ganzen mit 2 bezeichneten Stopfen verschlossen ist. Dieser ist als Formstopfen ausgebildet und besitzt in bekannter Weise einen in die Flaschenmündung 3 eingesetzten Stopfenhals 4 und einen diesen flanschartig radial überragenden Stopfenoberteil 5. Erfindungsgemäß ist dieser Stopfen 2 in einem dem Behälterinnenraum 6 zugewandten, teilweise an der Behälterinnenwand 7 anliegenden Bereich mit einem fluorierten Polymerfilm 8 od. dgl. "Inertfilm" versehen. Außerdem liegt der Stopfen mit seinem gummielastischen Teil 9 in einem weiteren Bereich unmittelbar an der Behälterwand 7 bzw. der Wand 100 der Behältermündung an. Dabei wird hier unter "Behälterwand 7, 100" neben der Behälterinnenwand 7 auch die Wand 100 der Flaschenmündung verstanden, in die der Stopfenhals 4 hineinragt.

Als fluorierte Polymerfilme od. dgl. kommen vorzugsweise folgende fluorierte Hochpolymere in Frage:

25

30

Polytetrafluorethylen (PTFE),
Tetrafluorethylenperfluoropropylen-Copolymer (FEP),
Persfluoralkoxy-Copolymer (PFA),
Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymer (ETFE),
Polyvinylidenfluorid (PVDF),
Polyvinylfluorid (PVF).

35

Ogleich dies die bevorzugten Werkstoffe für den fluorierten Polymerfilm 8 sind, kommen auch andere Werkstoffe in Frage, die einerseits gegenüber dem Behälter-

- 1 inhalt 12 inert und biologisch verträglich, andererseits, gegebenenfalls unter Zwischenschaltung von Haftvermittlern, mit dem ihnen benachbarten Bereich des gummielastischen Teils des Stopfens 2 genügend fest ver-
5 ankerbar sind. Solche Werkstoffe werden in der Anmeldung auch kurz "Inertfilm" genannt.

- Fig. 2 zeigt einen dem Stopfen gemäß Fig. 1 ähnlichen Stopfen 2 a. Man erkennt gut, daß bei diesem Formstopfen
10 2 a der fluorierte Polymerfilm 8 bis etwas oberhalb eines konischen Einführteiles 13 des Stopfenhalses 4 reicht. Die Abdichtung der Medikamentenflasche 1 erfolgt durch das Einpressen des zylindrischen Teiles 14 des Stopfenhalses 4 in die Flaschenmündung 3. Diese insbesondere gegen das Eindringen von Gas, Wasserdampf, Bakterien
15 usw. dienende Abdichtung kann noch dadurch vergrößert werden, daß die Unterseite 15 des flanschartig vorstehenden Stopfenoberteiles 5 auf die Stirnseite 10 der Flaschenmündung 11 aufgepreßt wird, was beispielsweise in
20 der Praxis gewöhnlich mit entsprechenden Bördelkappen erfolgt. Fig. 1 und 2 zeigen gut, daß der Behälterinhalt 12 auch unter ungünstigen Umständen praktisch nicht in Reaktion mit dem gummielastischen Teil des Stopfens 2 a treten kann, dieser Teil jedoch eine Abdichtfunktion des Behälterinnenraumes 6 gegenüber der Umgebung übernimmt, welche der vergleichsweise harte, fluorisierte Polymerfilm 8 nicht gegenüber der gewöhnlich mit Unebenheiten versehenen Behälterinnenwand 7 übernehmen kann. Fig. 12
25 zeigt als abgewandeltes Anwendungsbeispiel eine im ganzen mit 16 bezeichnete Zweikammerspritze. Sie ist an ihrem rückwärtigen Ende mit einem Kolbenstopfen 17 verschlossen und ihr Zylinderinnenraum 18 ist von einem Trennkolben 19 in zwei Abschnitte 20 und 21 unterteilt. Die Medikamentenflasche 1 und der Spritzenzylinder 22
30 werden hier auch gemeinsam mit "Behälter B" bezeichnet.
35

1 Auch in den Abschnitten 20 und/oder 21 des Spritzenzylinders 22 können sich entsprechend empfindliche pharmazeutische Zubereitungen befinden. Der Kolbenstopfen 17 und/oder der Trennkolben 19 können dann ähnlich wie der bereits beschriebene Stopfen 2, 2 a ausgebildet sein und haben dann an einer ihrer Stirnflächen (oder an beiden) einen fluorierten Polymerfilm 37 (vgl. Fig. 4).

10 Den in Fig. 1 bis 5 gezeigten Stopfen ist gemeinsam, daß sie auf ihrer äußeren und/oder inneren Stirnseite Aussparungen, Vertiefungen od. dgl. besitzen. So haben die Verschlußstopfen nach Fig. 1 bis 3 an ihrer äußeren Stirnseite 25 eine muldenartige Vertiefung 26. Ebenso ist bei diesen Stopfen 2, 2 a an deren innerer Stirnseite 27 eine muldenartige Vertiefung 28 vorgesehen. Diese ist vom fluorierten Polymerfilm mit-ausgekleidet. Solche Vertiefungen sind für die Funktion derartiger Formstopfen oft wesentlich. Z. B. kann dadurch die Durchstichlänge beim Einstechen einer Injektionsnadel, eines Infusionsdornes 60 erheblich verkürzt werden. Ein wesentlicher Gesichtspunkt der Erfindung ist dabei, daß auch derartig gestaltete Formstopfen auf ihrem gesamten dem Behälterinnenraum 6, 20, 21 zugewandten Bereich mit einem durchgehenden, von keinerlei Poren od. dgl. unterbrochenen, geschlossenen Inertfilm bedeckt sind. Fig. 3 zeigt eine weitere Abwandlung eines Formstopfens 2 d, der eine bei Gefriertrocknungsstopfen übliche Umrißform hat. Hier hat der Stopfenhals 4 ein äußeres, zylindrisches Dichtstück 29. In Richtung des Behälterinnenraumes 6 schließt sich daran ein inneres Ende 30 an. In diesem sind randoffene, im Querschnitt gewöhnlich kreissektorförmige Aussparungen 31 und ein zentrales Sackloch 32. Das gesamte innere Ende 30 dieses Gefriertrockenstopfens 2 d ist mit einem durchgehenden fluorierten Polymerfilm 8 beschichtet.

Fig. 5 zeigt ein abgewandeltes Ausführungsbeispiel der bisher beschriebenen Stopfen 2, 2 a und 2 d: Dort besteht beim gummielastischen Teil 23 des Stopfens 2 e der Stopfenhals 4 aus einem anderen gummielastischen Werkstoff als das Stopfenoberteil 5, was durch die unterschiedliche Schraffur angedeutet ist. Dadurch ist es möglich, die gewünschten Werkstoffeigenschaften der beiden unterschiedlichen gummielastischen Teile 38 und 39 zu optimieren. Beispielsweise kann man beim Werkstoff des der fluorierten Polymerfolie 8 benachbarten Teiles solches Gummimaterial verwenden, das besonders gut eine Verbindung mit dem Polymerfilm 8 eingeht, während man den Gummiwerkstoff, der später das Stopfenoberteil 5 bildet, beispielsweise nach dem Gesichtspunkt guter Dichtfähigkeit, z. B. nach dem Entfernen eines Infusionsdornes 60, guter Verbindbarkeit mit dem Stopfenunterteil oder auch nach Preis-Gesichtspunkten auswählen kann.

1 Das Herstellungsverfahren für die erfindungsgemäßen
Stopfen, Kolben od. dgl. Behälterverschlüsse läuft vor-
zugsweise folgendermaßen ab:
Für den zuerst herzustellenden Stopfenteil 40 ist eine
5 erste Formplatte 41 vorgesehen, die mit einer ersten
Gegenplatte 42 das erste Formwerkzeug 45 für den ersten
Arbeitsgang bildet. Dieses ist in einem Teil-Längs-
schnitt in geöffneter Stellung in Fig. 6 schematisiert
dargestellt. Das zuerst herzustellende Stopfenteil ist
10 in den Fig. 2 bis 5 mit 40 bezeichnet und, stark schema-
tisiert, zu dem ergänzend herzustellenden zweiten Stop-
fenteil 43 durch eine strichpunktierte Linie 44 abge-
trennt angedeutet. Die strichpunktierte Linie 44 fällt
bei der Ausführung nach Fig. 5 mit der Trennebene zw-
15 ischen den unterschiedlichen Stopfenwerkstoffen 38 und 39
zusammen. Bei den Ausführungen gemäß Fig. 2 bis 4 kann
die Trennebene gewählt werden, insbesondere im Hinblick
auf eine geeignete Herstellungsmöglichkeit unter Berück-
sichtigung der Napfform der Polymerfolie 8.
20 Zwischen die geöffneten Teile 41, 42 des im ganzen mit
45 bezeichneten ersten Werkzeuges sind, stark schemati-
siert, ein unvulkanisiertes "Gummifell 46" und ein un-
verformter, flacher Polymerfilm 8 a angeordnet. Unter
"Gummifell" versteht man in der einschlägigen Fachwelt
25 eine Gummischicht von einer gewissen Längen- und Breiten-
ausdehnung, mit dem gewöhnlich eine Form an den Rändern
so weit überdeckt werden kann, daß ein Arbeitsgang mög-
lich ist. Der zunächst noch ebene, folienartige fluo-
rierte Polymerfilm 8 a gemäß Fig. 6 kann sich bei diesem
30 Herstellungsschritt bereits in fester Verbindung mit dem
Gummifell 46 befinden oder er kann, wie Fig. 6 schema-
tisiert zeigt, unabhängig und mit einem Abstand vom
Gummifell 46 zwischen die Formteile 41 und 42 einge-
bracht werden. Die Verbindung des fluorierten Polymer-
35 filmes 8 a auf das unvulkanisierte Gummifell 46 hat u.a.

- 1 den Vorteil des einfacheren Einbringens der Teile 46, 8 a
zwischen der ersten Formplatte 41 und der ersten Gegen-
platte 42. Das getrennte Einbringen von Gummifell 46 und
fluoriertem, ebenem fluoriertem Polymerfilm 8 a (Fig. 6)
5 hat u. a. den Vorteil, daß ein besonderer Arbeitsgang
zum Verbinden von Gummifell 46 und fluoriertem Polymer-
film 8 a eingespart werden kann.

- Fig. 7 zeigt das in Fig. 6 dargestellte erste Formwerk-
10 zeug in der Schließposition. Hier ist das zunächst noch
unvulkanisierte, jetzt mit 46 a bezeichnete Gummifell
in die dem zuerst herzustellenden Stopfenteil 40 entspre-
chenden Hohlformen 47 eingedrückt worden. Dabei ist der
fluorierte, zunächst ebene Polymerfilm 8 a in die ge-
15 wünschte napfartige Form gebracht worden, wobei er gemäß
Fig. 7 mit "8" bezeichnet ist. Wird das erste Formwerk-
zeug 45 (Fig. 7) unter Druck geschlossen, wird der un-
vulkanisierte Gummifell-Werkstoff zusammen mit dem fluo-
rierten Polymerfilm 8 a in die Hohlform 47 (= Kaliber-
20 form 47) eingepreßt. Dadurch wird der fluorierte Polymer-
film 8 od. dgl. tiefgezogen, wie gut aus Fig. 7 erkenn-
bar. Es ist ein wichtiger Gesichtspunkt der Erfindung,
daß das zugehörige Gummimaterial des Gummifells 46 bzw.
46 a als elastisches Druckpolster auf diesen fluorierten
25 Polymerfilm 8 od. dgl. wirkt. Dabei kann zweckmäßiger-
weise die erste Formplatte 41 bereits eine erhöhte Tem-
peratur haben (ca. 120°C bis 210°C , vorzugsweise 150°C
bis 190°C) und man kann den Druck, der sich in den Ka-
liberformen 47 einstellt, langsam ansteigen lassen. Der
30 Tiefziehvorgang des fluorierten Polymerfilmes aus seiner
ebenen Form 8 a gemäß Fig. 6 in die napfförmige Form 8
gemäß Fig. 7 kann dementsprechend schonend durchgeführt
werden, wobei auch der Werkstoff des Gummifells als ela-
stisches Druckpolster günstig wirkt.
35 Beim und/oder nach dem Schließen des ersten Formwerk-

1 zeuges wird das unvulkanisierte Gummifell 46 bzw. 46 a
durch Temperatureinwirkung zumindest anvulkanisiert, ge-
gebenenfalls ausvulkanisiert. Je nach Vorbehandlung des
5 fluorierten Polymerfilmes 8 a, 8 od. dgl. wird dieser
dabei physikalisch oder chemisch mit dem gummielasti-
schen Teil des späteren Stopfens untrennbar verbunden,
in der Regel auf der gesamten gemeinsamen Verbindungs-
fläche. Nach Beendigung dieses Vorganges wird das zumin-
dest anvulkanisierte, gegebenenfalls ausvulkanisierte
10 Gummifell 46 a, auf dessen einer Seite sich der fluo-
rierte Polymerfilm 8 befindet, aus dem ersten Formwerk-
zeug 45 entfernt und die auf diese Weise zuerst herge-
stellten Stopfenteile 40 werden ausgestanzt (vgl. Fig.
8 a und 8 b). Der Gummiwerkstoff des zuerst hergestell-
15 ten Stopfenteiles 40 ist dabei so ausgewählt, daß er
sich mit dem dann im nächsten Arbeitsschritt aufzu-
bringenden Werkstoff des an zweiter Stelle herzustellen-
den Stopfenteiles 43 fest verbinden läßt. Diese Verbin-
dung ist beispielsweise durch direkte Gummi-Gummi-Ver-
20 bindung, durch Zusammenvulkanisieren oder durch Anwenden
von Klebeschichten, Haftvermittler od. dgl. möglich.

Nach einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung
wird der vorstehend bereits kurz angesprochene zweite
25 Arbeitsschritt des Ausstanzens des gemäß Fig. 7 herge-
stellten, polymerfilm-beschichteten Gummifells 46 a so
ausgeführt, daß beim Einlegen der zuerst hergestellten
Stopfenteile 40 in das zweite Formwerkzeug 48 (Fig. 9)
das zuerst hergestellte Stopfenteil 40 eine Abdichtung
30 dagegen gewährleistet, daß in die zugehörigen Kaliber-
formen 47 a der Unterkaliberplatte 49 des zweiten Form-
werkzeuges ein Vorbeifließen des Werkstoffes vom zweiten
Gummifell 50 (Fig. 9) am fluorpolymer-beschichteten, be-
reits fertigen Stopfenteil 40 vermieden wird. Dies kann
35 zweckmäßigerweise dadurch erreicht werden, daß durch

1 entsprechende Formgebung des (nicht gezeichneten) Schnitt-
stempels im zweiten Arbeitsgang (Ausstanzen der zuerst
gefertigten Stopfenteile 40) das erste Gummifell 46 a zu-
erst etwas zusammengedrückt wird, ehe der Ausstanzvorgang
5 erfolgt. Dieser wird dann bei einem entsprechend großen
Durchmesser durchgeführt. Nach dem Stanzen springt der
entsprechende Teil des zuerst hergestellten Stopfenteils
40 etwas radial nach außen, so daß der Stanzrand des zu-
erst gefertigten Stopfenteiles 40 einen etwas größeren
10 Außendurchmesser D 2 als der Außendurchmesser der napf-
artigen inertten Polymerfolie 8. Diese bildet dort einen
lippenförmigen, etwas radial nach außen stehenden Rand
51 (Fig. 8 a, 8 b). Auch kann der Oberrand 52 des zu-
erst gefertigten Stopfenteiles 40 mit so großen Abmes-
15 sungen (D 2 in Fig. 8 a) versehen werden, daß beim Ein-
stecken dieses zuerst gefertigten Stopfenteiles 40 in
die Unterkaliberplatte 49 des zweiten Formwerkzeuges
mittels dieses Oberrandes 52 ebenfalls eine Abdichtung
erfolgt; beispielsweise dadurch, daß im Bereich dieses
20 Oberrandes 52 der Durchmesser D 3 der hohlen Kaliberform
47 a etwas kleiner als der Durchmesser D 2 des Oberran-
des 52 ist. Dann ergibt sich im Bereich dieses Oberrandes
52 eine Abdichtung durch den lippenförmigen Rand 51 der
napfförmigen Polymerfolie 8 und/oder durch den Oberrand
25 52 des zuerst hergestellten Stopfenteiles 40, wie gut in
Fig. 8 a und 9 erkennbar.

Wenn das zuerst herzustellende Stopfenteil 40 eine grö-
ßere axiale Erstreckung erhalten bzw. die zugehörige
Inertfolie 8 besonders tief gezogen werden soll, kann die
30 erste Gegenplatte 42 a des ersten Formwerkzeuges eine
Kalibererhebung 53 haben, durch die eine entsprechende
Aussparung 54 an der oberen Stirnseite des zuerst gefer-
tigten Stopfenteiles 40 entsteht (vgl. Fig. 8 b). Mit
einer solchen Ausbildung kann man auch die Verbindungs-
35 fläche 55 des zuerst hergestellten Stopfenteiles 40 mit

1 dem danach herzustellenden zweiten Stopfenteil 43 ver-
größern, wie gut aus Fig. 8 b erkennbar. Als dritter Ar-
beitsschritt wird dann das zweite Formwerkzeug 48 (Fig. 9)
geschlossen. Der Werkstoff des zweiten Gummifells 50
5 fließt in die Höhlung 56 des Oberkalibers 57 des zweiten
Formwerkzeuges und es entsteht ein Stopfen ähnlich denen,
die in Zusammenhang mit Fig. 1 bis 4 oder 7 näher be-
schrieben wurden. Wenn man einen Stopfen 2 e ähnlich
Fig. 5 herstellen will, verwendet man für das zweite
10 Gummifell 50 (Fig. 9) einen anderen Werkstoff als für
das erste Gummifell 46.

Fig. 10 zeigt noch einen gegenüber dem Arbeitsschritt
nach Fig. 9 abgewandelten dritten Arbeitsschritt. Dort
15 ist die Unterkaliberplatte 49 a eines zweiten Formwerk-
zeuges 48 a gegenüber der Ausführung nach Fig. 9 in fol-
gender Weise abgeändert: Die hohle Kaliberform 47 b ge-
mäß Fig. 10 weist eine Hohlwulst 57 auf, die den koni-
schen Einführungsteil 13 des dortigen zuerst hergestell-
ten Stopfenteiles 40 a radial überschreitet. Dieses zu-
20 erst gefertigte Stopfenteil 40 a einschließlich seines
napfförmigen inerten Polymerfilmes 8 od. dgl. ist noch
nicht endgültig ausgeformt. Beim Schließen der Form 48 a
entsteht nicht nur der an zweiter Stelle herzustellende
Stopfenteil 43, sondern im Unterkaliber 49 baut sich
25 genügend Druck auf, um das bereits vorgeformte Stopfen-
teil 40 a zusammen mit der inerten Polymerfolie 8 od.
dgl. ein weiteres Mal zu verformen. Man erhält dann ei-
nen Stopfen 2 f (Fig. 11), der an seinem inneren Ende
eine umlaufende, etwas radial vorstehende Wulst 58 ent-
30 sprechend der Form der Hohlwulst 57 im Unterkaliber 49 a
hat. Ein solcher Stopfen 2 f kann sich z. B. besonders
gut im Hals der Flasche 1 a festlegen.
Wenn ein zuerst gefertigtes Stopfenteil 40, welches an
35 seinem Polymerfilm 8 einen lippenförmigen Rand 51 auf-

- 1 weist, in eine Unterkaliberplatte 49 eines zweiten Form-
werkzeuges 48 eingesteckt wird, die ihrerseits entspre-
chend eng dimensioniert ist (vgl. Fig. 9 und insbesondere
dort D 3), kann dieser lippenförmige Rand 51 od. dgl.
5 Stanzlippe des Unterteiles 40 in der Kaliberform 47 a
wie eine Dichtung wirken. Analoges gilt auch für einen
Oberrand 52 des zuerst gefertigten Stopfenteiles 40,
wenn dieser Oberrand einen entsprechend großen Durchmes-
ser D 2 (Fig. 8 a) hat im Verhältnis zur lichten Weite
10 der oberen Zone der Kaliberform 47 a der Unterkaliber-
platte 49 (Fig. 9). Ein unbeabsichtigtes Eintreten von
Werkstoff aus dem zweiten Gummifell 50 in den Bereich
der Polymerfolie 8 bei der Kaliberform 47 a wird ver-
mieden.
- 15 Obgleich das bevorzugte Anwendungsgebiet der erfindungs-
gemäße Stopfen 2 bzw. des vorerwähnten Herstellungsver-
fahrens Verschlüsse für Medikamentenflaschen od. dgl.
Behälter mit pharmazeutischen Zubereitungen ist, sind
20 diese Stopfen 2 und deren Herstellungsverfahren auch gut
im Bereich von anderen hochempfindlichen Behälterinhal-
ten anzuwenden.
- 25 Sowohl bezüglich des erfindungsgemäßen Stopfens 2 als
auch seines Herstellungsverfahrens in mehreren Arbeits-
schritten (vgl. Fig. 6 bis 10) ergeben sich u. a. fol-
gende Vorteile: Da der Stopfenhals 4 im Durchmesser klei-
ner als ein diesen flanschartig radial überragender
Stopfenoberteil 5 ist und stets nur ein Teil des Stopfen-
30 halses 4 mit fluoriertem Polymerfilm 8 od. dgl. umman-
telt ist, kommt man mit einer vergleichsweise kleinen
Menge von ~~teurem~~ Polymerfilm 8 od. dgl. aus. Dies kann
besonders vorteilhaft beim Herstellungsverfahren in meh-
reren Arbeitsschritten ins Gewicht fallen: Im ersten
35 Herstellungsschritt mit dem ersten Formwerkzeug 45 kön-

1 nen die Kaliberformen 47 für die zuerst herzustellenden
Stopfenteile 40 bzw. entsprechende "Formnester" enger
beieinander angeordnet werden als wenn gleich der ge-
samte Stopfen 2 mit entsprechend großem Stopfenoberteil
5 5 herzustellen wäre. Dementsprechend können in einem sol-
chen Formwerkzeug 45 pro Flächeneinheit wesentlich mehr
Teile 40 pro Pressung gefertigt werden. Das ermöglicht
eine erhebliche Einsparnis an hochwertigem, sehr teurem
Folienwerkstoff aus fluoriertem Polymer- oder anderen
10 chemisch inerten Filmen 8 a. Unter Umständen kann die
Ersparnis bis zu 50 % dessen gehen, was bei einteiliger
Herstellung von Stopfen notwendig wäre, wenn deren ge-
samte Unterseite beschichtet würde.

15 Die fluorierten Polymerfilme 8 a, wie sie z. B. in Fig.8
eingezeichnet sind, können extrudiert, gegossen oder ge-
schält sein. Ihre Dicken liegen zwischen 0,01 und 1 mm.

20 Wesentliche Vorteile der erfindungsgemäßen Stopfen 2 bzw.
Kolben 17, 19 od. dgl. Verschußteile bestehen in folgen-
dem: Ein Teil der dem empfindlichen Behälterinhalt zuge-
wandten Stopfenoberfläche ist mit einem fluorierten Poly-
merfilm 8 od. dgl. Inertfilm umgeben, der auch gegenüber
25 der Behälterinnenwand 7 eine Dichtfunktion hinsichtlich
des Behälterinhaltes 12 derart übernimmt, daß der Behäl-
terinhalt praktisch nicht in unerwünschter Weise mit dem
restlichen, gummielastischen Teil 23 des Stopfens 2 od.
dgl. reagiert. Dies ist nicht nur bei einfach geformten,
z. B. zylindrischen Stopfen, sondern insbesondere auch
30 bei Formstopfen (z. B. Fig. 1 und 2) und sogar bei sehr
zerklüfteten Stopfen wie Gefriertrockenstopfen (Fig. 3)
möglich. Auch kann der Bereich, in dem ein fluorierter
Polymerfilm 8 od. dgl. Inertfilm den Stopfen 2 od. dgl.
umfaßt, den unterschiedlichen Bedürfnissen angepaßt wer-
35 den (vgl. z. B. Fig. 2 und 3). Nach Beendigung des drit-

1 ten Arbeitsschrittes wird der Stopfen 2 od. dgl. in be-
kannter Weise aus seinem Gummifell 50 ausgestanzt. Ein
wesentlicher Gesichtspunkt für das erfindungsgemäße Ver-
fahren besteht darin, daß eine fluorierte Polymerfolie
5 8 a od. dgl. aus inertem Werkstoff bestehende Folie in
sehr günstiger, sicherer und materialsparender Weise
tiefgezogen werden kann, wobei auch noch der Werkstoff
für den gummielastischen Teil 23 des Stopfens 2 od. dgl.
gewissermaßen ein elastisches Polster beim Tiefziehen
10 des Polymerfilmes 8 bildet. Vorteilhaft ist auch, daß
das Tiefziehen der fluorierten Polymerfolie 8 od. dgl.
im gleichen Arbeitsgang wie das Herstellen des zuerst
anzufertigenden Stopfenteiles 40 erfolgt. Außerdem kann
beim gleichzeitigen Tiefziehen der Polymerfolie 8 od. dgl.
15 mit der Herstellung des zuerst anzufertigenden Stopfen-
teiles 40 das unerwünschte Schrumpfen von Polymerfolien
vermieden werden, welches in der Regel auftritt, wenn
solche Polymerfolien alleine tiefgezogen werden.
Das Vorbereiten einer Polymerfolie 8 od. dgl. zum Er-
20 reichen einer mechanischen Verbindung gegenüber dem
gummielastischen Teil 23 des Stopfens 2 od. dgl. erfolgt
gewöhnlich auf chemische Weise, wobei die entsprechende
Oberfläche der Polymerfolie 8 genügend "griffig" gemacht
wird, so daß sich der Werkstoff des gummielastischen
25 Teiles 23 - im Mikrobereich gesehen - auf mechanische
Weise durch Verhaken, Hintergreifen usw. fest verbinden
kann.

30 In Fig. 11 ist noch eine mit 61 bezeichnete, bekannte
Bördelkappe zu erkennen, mit der man ein genügend festes
Aufpressen der Unterseite 15 des Stopfenoberteiles 5 auf
die Stirnseite 10 der Behältermündung 3 erreicht.

1 Stopfen 2, 2 a bis 2 f, wie sie vorstehend beschrieben
und in den Figuren 1 bis 8 sowie 11 und 12 dargestellt
wurden, haben sich in Versuchen gut bewährt, wenn diese
Stopfen 2 od. dgl. nur einmal durchstoichen werden. Es
5 hat sich jedoch herausgestellt, daß solche an sich sehr
vorteilhafte Stopfen 2, 2 a bis 2 f bei bestimmten An-
wendungen Nachteile haben können, wenn sie beispiels-
weise zweimal durchstoichen werden müssen. In Fig. 13
10 ist beispielsweise ein Stopfen 2 ähnlich dem in Fig. 1
gezeigten Stopfen dargestellt, dessen Stopfenhals 4 in
einem dem Flascheninneren 6 zugewandten Abschnitt mit
einem Polymerfilm 8 ummantelt ist. Führt man in einen
solchen Stopfen 2 einen Infusionsdorn 60 ein, verformt
15 dieser den Polymerfilm 8 an der Durchstichstelle. Unter
Bildung eines Durchstich-Schlitzes verbiegt sich der
Polymerfilm 8 od. dgl. in Richtung des Behälterinneren 6.
Entfernt man den Infusionsdorn 60, wie in Fig. 14 er-
kennbar, behält der fluorierte Polymerfilm 8 od. dgl.
20 in etwa die nach dem Durchstich des Infusionsdorns 60
eingenommene Form bei. In Fig. 14 ist dabei auch der
im Polymerfilm 8 entstandene Schlitz 62 bei der früheren
Durchstichstelle des Infusionsdorns 60 gut erkennbar.
Die Polymerschicht 8, die auch im Bereich der Durchstich-
25 stelle fest mit dem gummielastischen Werkstoff des
Stopfenhalses 4 in Verbindung steht, kann dann diese
gummielastische Durchstichstelle 63 zumindest teilweise
bereiche-
weise, im wesentlichen im Nachbarbereich des Polymer-
films 8, etwas offenhalten. Das hängt damit zusammen,
daß der fluorierte Polymerfilm 8 od. dgl. durch den
30 vorbeschriebenen Herstellungsprozeß stark verdehnt
worden ist. Wenn nun nach dem ersten Durchstechen des
Stopfens 2 mit einem Infusionsdorn 60 und nach dessen
Entfernen mit dem Präparat z. B. Mischbewegungen durch-
geführt werden oder das Präparat Gasdruck beim Lösen
35 entwickelt, kann sich in solchen Fällen das Verhalten

1 des fluorierten Polymerfilms 8 od. dgl. ungünstig aus-
wirken, indem der schlitzartig aufgeplatzte und verformte
Polymerfilm 8 od. dgl. die Gummi-Durchstichstelle 63
etwas offenhält. Dadurch kann gegebenenfalls Flüssigkeit
5 bzw. Medikament-Anteil beim Schütteln oder durch Über-
druck durch die Durchstichstelle 63 nach außen austreten.
Dies kann u. U. in mehrfacher Hinsicht nachteilig sein.
Z. B. ist die Dosierung des Medikamentes nicht mehr sicher.
Auch kann der Flascheninhalt chemisch unerwünschte Auswir-
10 kungen auf die handhabende Person haben. Um die zuletzt
beschriebenen, in speziellen Fällen auftretenden Nachteile
zu vermeiden, wird die Erfindung wie folgt weitergebildet:
Die Verbindungsfläche 62 (Fig. 15 a, b), mit welcher der
fluorierte Polymerfilm 8 eine Haftverbindung mit dem
15 Stopfenhals 4 eingeht, wird im Bereich der Durchstichstelle 63 für
den Infusionsdorn 60 entweder garnicht haftfähig gemacht
oder, was in der Praxis vorzugsweise erfolgt, haftun-
fähig gemacht. Der vorzugsweise aus PTFE bestehende Inert-
film 8 wird nämlich normalerweise durch Ätzen seiner spä-
20 teren Verbindungsfläche 62 erst haftfähig gemacht, da die
Ätzung eine dafür geeignete Oberflächenstruktur ermöglicht.
Im Ausführungsbeispiel gemäß 15 a, 15 b wird die durch
Ätzen hervorgerufene Flächenstruktur, vorzugsweise mittels
Erhitzen der Durchstichstelle 63 des Polymerfilms 8
25 aufgehoben. Dann verbindet sich die PTFE-Folie 8 in diesem
Bereich nicht mit dem gummielastischen Werkstoff des Stop-
fenhalses 4. Die besondere Ausbildung des Inertfilms 8 an
der Durchstichstelle 63 ist in Fig. 15 und 16 durch die
ausgezogene schwarze Linie im Bereich 63 angedeutet.
30 Die Herstellung eines ersten Stopfenteiles 40 mit einer
unterbrochenen Verbindungsfläche an der Durchstichstelle 63
erfolgt, wie in Fig. 16 angedeutet, im übrigen ähnlich
wie vorbeschrieben, insbesondere in Verbindung mit Fig. 9.
35 Eine solche gewünschte Unterbrechung der Verbindungs-
fläche 62 an der Durchstichstelle 63 kann nicht nur, wie vor-

1 beschrieben, dadurch erreicht werden, daß die durch At-
zung hervorgerufene Oberflächenstruktur des Inertfilms 8
mittels Hitze wieder aufgehoben wird. Der bandförmig ober-
halb der Formplatte 41 (Fig. 17) befindliche fluorierte
5 Polymerfilm 8 a kann beispielsweise auch durch chemische
Zugaben an der späteren Durchstichstelle 63 so behandelt
werden, daß dort bei der Her-
stellung des ersten Stopfenteils 40 keine Verbindung
zwischen dem gummielastischen Werkstoff des Stopfenhalses
10 4 einerseits und der Verbindungsfläche 62 des Polymerfilms
8 a auftritt. In Fig. 17 sind dazu z.B. räumlich genau bemes-
sene Portionen 64 einer Chemikalie aufgebracht, welche
beim Herstellungsvorgang eine dort unerwünschte Haft-
fähigkeit des Inertfilms 8 bzw. 8 a verhindert. Im übrigen
15 entspricht der Herstellungsvorgang gemäß Fig. 17 und 18
im wesentlichen dem bereits in Verbindung mit den Fig. 6
und 7 sowie 9 und 10 beschriebenen und vorstehend näher
erläuterten Herstellungsvorgang.

Bei einem Stopfen 2, dessen Unterteil 40 a (Fig. 15 a,
20 15 b) gemäß dem in Verbindung mit den Fig. 13 bis 18 be-
schriebenen Verfahren hergestellt ist, verformt sich der
fluorierte Polymerfilm 8 od. dgl. Inertfilm beim Ein-
dringen des Infusionsdorns 60 in dieses Stopfenteil 40 a
in gleicher Weise, wie in Verbindung mit Fig. 13 und 14
25 beschrieben wurde. Dies hängt auch damit zusammen, daß
der gewöhnlich aus PTFE bestehende Inertfilm sich bei
Temperaturen, die Gummi oder gummiartiger Werkstoff ver-
trägt, nicht bleibend verformt. Dementsprechend ist beim
Herstellungsprozess gemäß der Erfindung das Problem vor-
30 handen, daß PTFE od. dgl. in Verbindung mit dem Gummi
unter der Formplatte 41 verformt wird, aber entsprechende
Spannungen in Richtung einer Rückbildung zur alten Form
des Inertfilmes 8 a zurückbleiben. Beim Herausziehen des
Infusionsdorns 60 gemäß Fig. 14 verbleiben im Durchstech-
35 bereich 63 Teile des Polymerfilms 8 auch in der verform-

1 ten Lage, wie schematisch in Fig. 14 angedeutet. Wenn
jedoch an dieser Durchstichstelle 63 keine Verbindung
zwischen dem Polymerfilm 8 od. dgl. einerseits und dem
gummiartigen Werkstoff des Stopfens 2 besteht, kann sich
5 der Stopfenhals 4 in der üblichen Weise nach dem Entfernen
des Infusionsdorns 60 wieder schließen. Man kann den
Flascheninhalt dann unbedenklich schütteln, wie das bei-
spielsweise zur Rekonstitution von gefriergetrockneten
Produkten zweckmäßig ist. Unter "Rekonstitution" wird
10 hier verstanden, daß ein solches Produkt durch Zugabe
von Flüssigkeit wieder aufgelöst wird. Auch wenn sich
im Flascheninneren 6 bei Zugabe einer Flüssigkeit oder
eines Medikamentenanteils und/oder beim Schütteln ein
Überdruck ergibt, erhält man noch einen ausreichend
15 sicheren Verschuß der Medikamentenflasche 1.

Mit dem zylindrischen oder zumindest im wesentlichen
zylindrischen Stopfenhals 4 des erfindungsgemäßen Stopfens
2 od. dgl. gemäß Fig. 1 bis 18 kann man innerhalb einer
20 zylindrischen oder wenigstens im wesentlichen zylindri-
schen Behältermündung, also ohne die in ihrer Dichtwir-
kung u.U. problematische Stirnseite eines Mündungsflan-
sches eines Behälters 1 in Anspruch zu nehmen, eine Ab-
dichtung des Behälterinneren 6 mit einem Stopfenhals 4
25 od. dgl. erreichen, bei dem zwei unterschiedliche Werk-
stoffe ihre jeweils vorteilhaften Werkstoffeigenschaften
zur Wirkung bringen: Der fluorierte Polymerfilm 8 od. dgl.
Inertfilm trennt den Flascheninhalt, insbesondere während
dessen Lagerzeit, gegenüber dem gummielastischen Teil des
30 Stopfens 2. Dieser gummielastische Teil des Stopfenhalses
4 sorgt für eine sichere Abdichtung im Bereich des zumindest im
wesentlichen zylindrischen Stopfenhalses 4 und übernimmt dabei
Dichtungsfunktionen, die der fluorierte Polymerfilm od. dgl. nicht
übernehmen kann. Fig. 12 zeigt noch eine erfindungsgemäße Weiterbil-
35 dung des Kolbens 19, 19'. Dort sind die beiden Kolbenteile separat
hergestellt und mit einem Kupplungsstück 70 miteinander verbunden.
Die beiden Inertfilme liegen dementsprechend außen.

PATENTANWÄLTE
DIPL.-ING. H. SCHMITT
DIPL.-ING. W. MAUCHER

27

0148626 1984
78 FREIBURG I. BR.
DREIKÖNIGSTR. 13 S/mat
TELEFON: (0761) 70773
70774

- 1 Anm.:
Firma
Pharma-Gummi
Wimmer West GmbH
Stolberger Str. 21 - 41
- 5 5180 Eschweiler

UNSERE AKTE - MITTE STETS ANGEREN:

E 84 486 S

10

Patentansprüche

- 15 1. Pharmazeutischer Stopfen, Kolben od. dgl. Gummiteil
zum Verschließen oder Unterteilen einer Flasche, eines
Spritzenzylinders od. dgl. Behälter, wobei der Stopfen
od. dgl. eines dem Behälterinneren zugewandte und dem
dortigen Behälterinhalt gegenüber weitgehend inerte
20 Schicht aufweist, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t , daß der in eine Flaschenmündung
od. dgl. Behälterteil hineinragende Stopfenhals (4)
des Stopfens (2) od. dgl. (17, 19, 33) in einem dem
Behälterinnenraum (6, 20, 21) zugewandten, mindes-
25 tens teilweise an der Behälterinnenwand anliegenden
Bereich einen fluorierten Polymer (8) od. dgl. Inert-
film aufweist und daß der Stopfenhals (4) mit einem
weiteren Bereich unmittelbar an der Wand (7 und/
oder 10) der Behältermündung anliegt.
- 30 2. Stopfen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß sein Stopfenhals (4) zylindrisch oder wenigstens
im wesentlichen zylindrisch ausgebildet ist.

35

- 1 3. Stopfen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
daß er als Gefriertrocken-Stopfen (2 d) aus-
gebildet ist, dessen Stopfenhals (4) ein äußeres,
5 zylindrisches Dichtstück (29) und ein sich daran
in Richtung des Behälterinnenraumes (6) anschließen-
des Inneres, mit Durchtrittsöffnungen (31) u. dgl.
(32) versehenes Ende anschließt, wobei dieses innere
Ende von einem fluorierten Polymerfilm (8) od. dgl.
umschlossen ist.
- 10 4. Stopfen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch
gekennzeichnet, daß er als Kolben (17, 19, 33) eines
Spritzenzylinders (22) od. dgl. ausgebildet ist, der
radial vorstehende Dichtwülste (34 bis 36) od. dgl.
15 Dichtorgane aufweist.
- 20 5. Stopfen od. dgl. nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet, daß sein gummielastisches
Teil (23) aus zwei verschiedenen Gummimaterialien
besteht.
- 25 6. Stopfen od. dgl. nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet, daß der kappenartige Polymer-
film (8), der dazu benachbarte Teil (52) des Stopfenhalses (4)
od. dgl. am nach außen gewandten Polymerfilmrand (51) mindestens
während des Herstellungsprozesses des Stopfens (2)
od. dgl. eine Radialabdichtungslippe (52) aufweist (z. B. Fig. 9).
- 30 7. Stopfen od. dgl. nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, daß im Übergangsbereich zwi-
schen dem zuerst gefertigten Stopfenteil (40) und dem Stopfen-
oberteil (5) Aussparungen od. dgl. Oberflächenver-
35 größerungen zwischen diesen beiden Stopfenteilen

1 (40 u. 5) vorgesehen sind (Fig. 10 d).

5 8. Stopfen od. dgl. nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungsfläche zwischen dem fluorierten Polymerfilm (8) und dem diesem benachbarten gummielastischen Stopfenteil (23) im Durchstichbereich für einen Infusionsdorn od. dgl. unterbrochen ist.

10 9. Verfahren zum Herstellen von Stopfen od. dgl. Gummitteilen zum Verschließen bzw. Unterteilen von Flaschen, Spritzenzylindern od. dgl. Behältern, die insbesondere pharmazeutische Zubereitungen enthalten, wobei die fertigen Stopfen od. dgl. eine chemisch inerte Schicht aufweisen und wobei Kautschukmaterial in der eine Form
15 eingebracht sowie dort vulkanisiert wird, dadurch gekennzeichnet, daß die Herstellung von Stopfen od. dgl. in drei Arbeitsschritten erfolgt, wobei zunächst ein mit seinen Abmessungen vorgegebenes inneres
20 Stopfenteil (40) zusammen mit einem fluorierten Polymerfilm (8) od. dgl. Inertfilm in eine Kaliberform (47) eingedrückt wird und der Polymerfilm dabei die vorgegebene Umrißform annimmt, sich fest mit dem inneren Stopfenteil verbindet und dieser mindestens teilweise vulkanisiert, daß in einem zweiten Arbeitsschritt die inneren Stopfenteile aus dem
25 ersten Formwerkzeug (45) entformt, aus dem ersten Gummifell (46) ausgestanzt bzw. vereinzelt und diese zuerst angefertigten Stopfenteile (40) in ein
30 zweites Formwerkzeug eingebracht werden, und daß in einem dritten Arbeitsschritt Stopfenaußenteile (43) mit dem Stopfeninnenteil zusammengefügt und ausvulkanisiert werden.

35 10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet,

- 1 daß ein unvulkanisiertes Gummifell (46) od. dgl.
Kautschukplatte mit einem fluorierten Polymerfilm
(8 a) od. dgl., ggfs. unter Verwendung von Haftungs-
5 hilfen, verbunden wird, zweckmäßigerweise durch Auf-
walzen.
11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekenn-
zeichnet, daß der zu verarbeitende fluorierte Poly-
merfilm (8 a) od. dgl. und das unvulkanisierte
10 Gummifell (46) od. dgl. miteinander verbunden werden,
bevor sie zwischen die Gegenplatte (42) und die Form-
platte (41) des ersten Formwerkzeuges (45) gebracht
werden.
- 15 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 oder 11, da-
durch gekennzeichnet, daß der Schließvorgang des
ersten Formwerkzeuges (45) so gesteuert wird, daß
der Werkstoff des ersten Gummifells (46) mit lan-
sam ansteigendem Druck in die Kaliberform (47) ein-
20 dringt und dabei der fluorierte Polymerfilm (8 a)
entsprechend mit langsam ansteigendem Druck tiefge-
zogen wird (das Zerreißen des Polymerfilms soll ver-
mieden werden).
- 25 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 12, da-
durch gekennzeichnet, daß beim zuerst gefertigten
Stopfenteil (40) der napfförmige, fluorierte Poly-
merfilm (8) od. dgl. mit einem lippenförmigen
Dichtungsrand od. dgl. (51) und/oder der Oberrand-
30 bereich (52) des zuerst gefertigten Stopfenteils
(40) mit einer Abdichtzone entsprechend großen Durch-
messers (D 2) versehen wird und daß dieser Oberrand
(52) und/oder der lippenförmige Rand (51) in der
Kaliberplatte (49) des zweiten Formwerkzeuges eine
35 Abdichtung bilden gegen Eindringen von Werkstoff des

- 1 zweiten Gummifells (50) in den Bereich der Kaliber-
form (47) der Unterkaliberplatte (49).
- 5 14. Verfahren zum Herstellen von Stopfen od. dgl.
Gummiteilen zum Verschließen bzw. Unterteilen von
Flaschen, Spritzenzylindern od. dgl. Behältern, die
insbesondere pharmazeutische Zubereitungen ent-
halten, wobei die fertigen Stopfen od. dgl. eine
chemisch inerte Schicht aufweisen und wobei Kaut-
schukmaterial in eine Form eingebracht sowie dort
10 vulkanisiert wird, insbesondere nach einem der
Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß
die Verbindungsfläche (62) zwischen dem Polymerfilm (8)
od. dgl. Inertfilm einerseits und dem Kautschuk-
15 material andererseits im Bereich der Einstichstelle (63)
für einen Infusionsdorn (6) od. dgl. unter-
brochen ist.
- 20 15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet,
daß eine die Oberflächenstruktur des fluorierten
Polymerfilm (8) haftfähig machende Ätzung od. Be-
schichtung mit entsprechendem Kleber vor dem Ver-
binden des Polymerfilms (8) mit dem Kautschuk-
material od. dgl. im Bereich der späteren Durch-
25 stichstelle für einen Infusionsdorn od. dgl. ent-
fernt wird.
- 30 16. Stopfen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch
gekennzeichnet, daß er als zweiteiliger Kolben
(19, 19') hergestellt und vorzugsweise mittels
eines Kupplungsstückes (70) verbunden ist.

Fig. 1

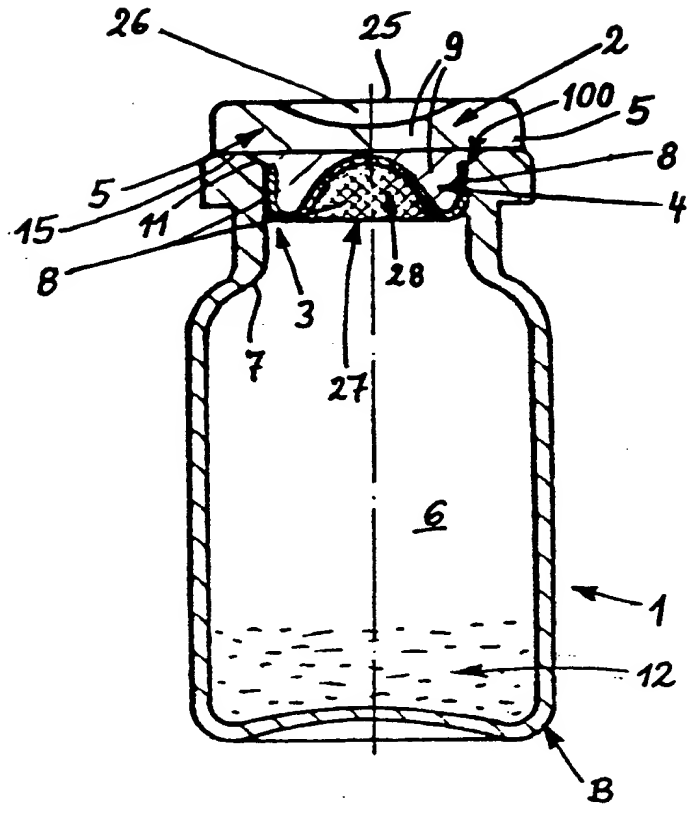


Fig. 12

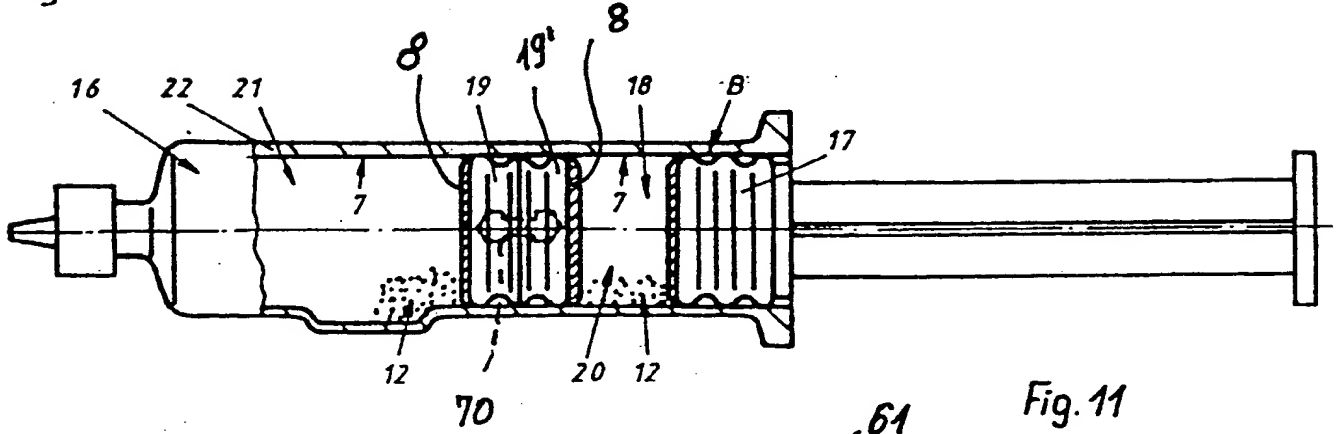
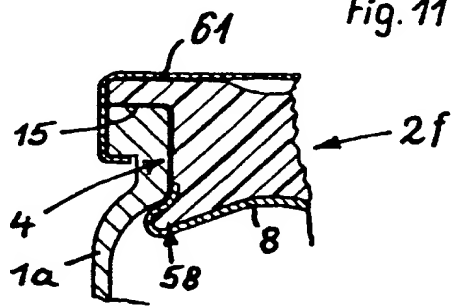


Fig. 11



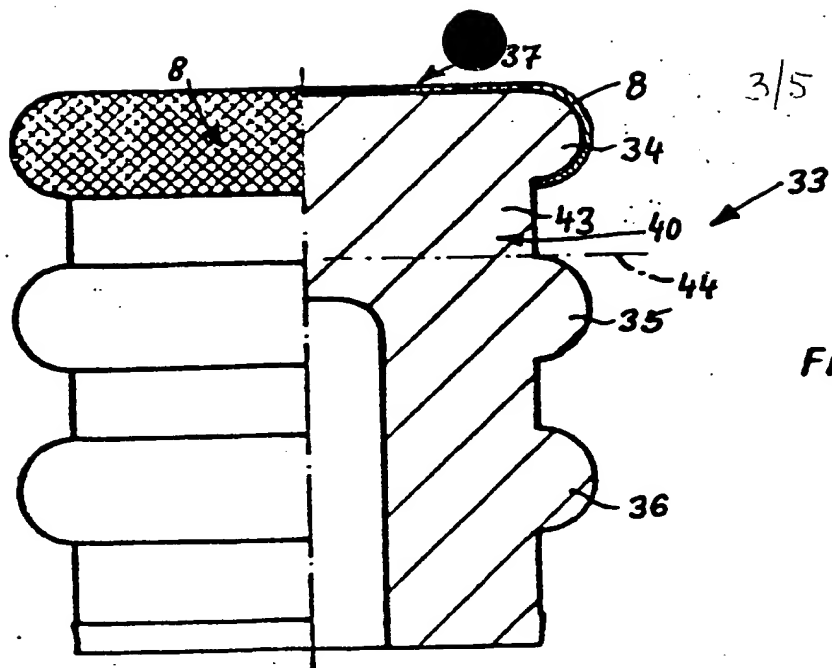


Fig. 4

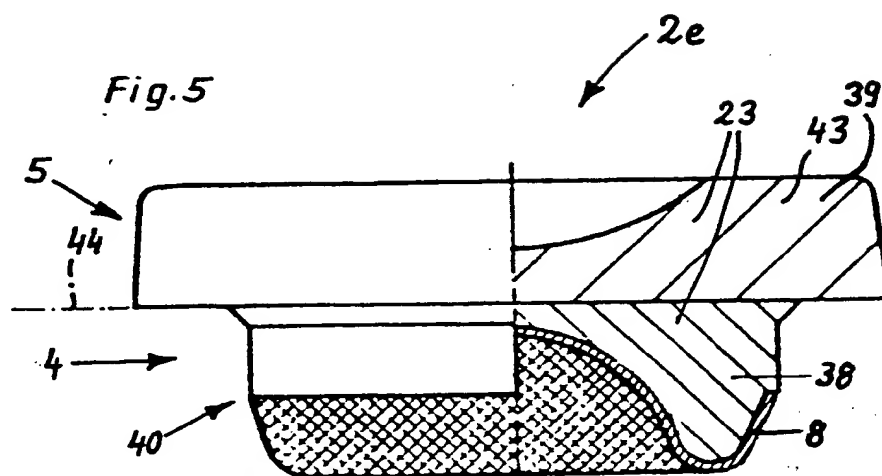


Fig. 5

Fig. 6

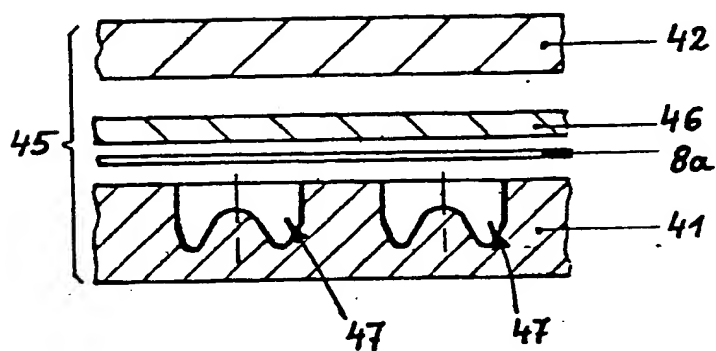


Fig. 7

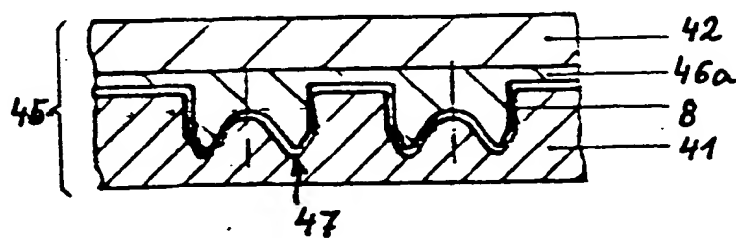


Fig. 8a

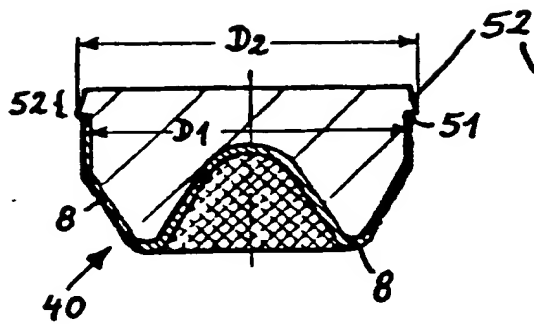


Fig. 8b

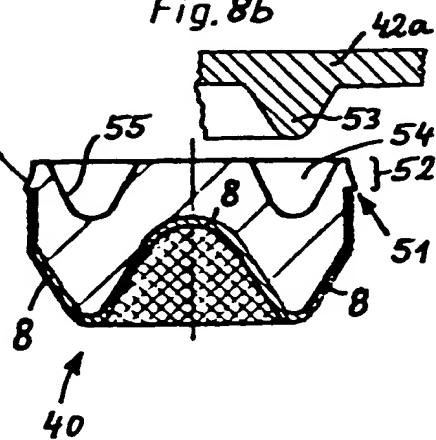


Fig. 9

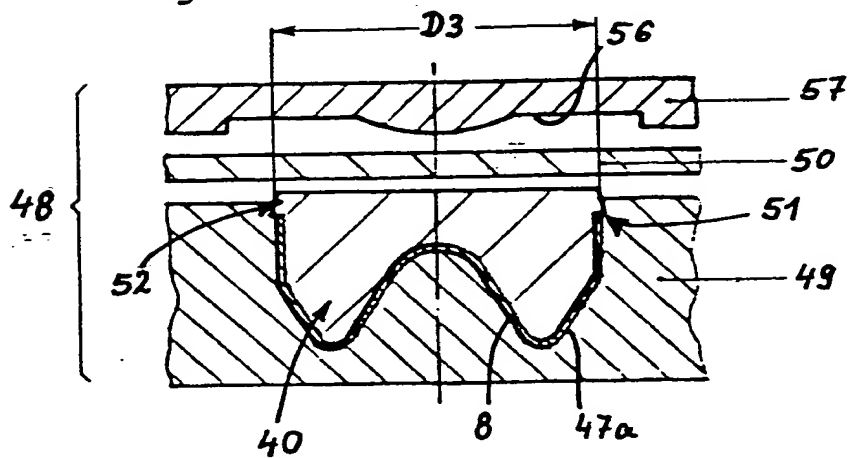
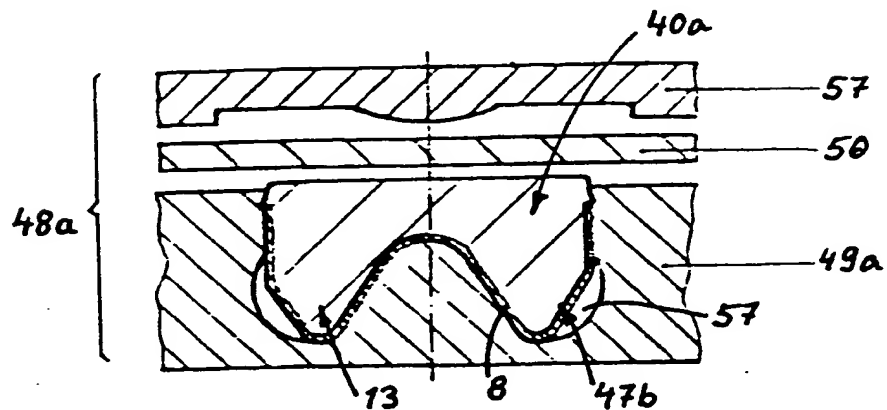
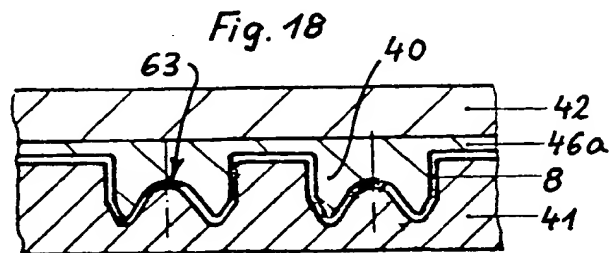
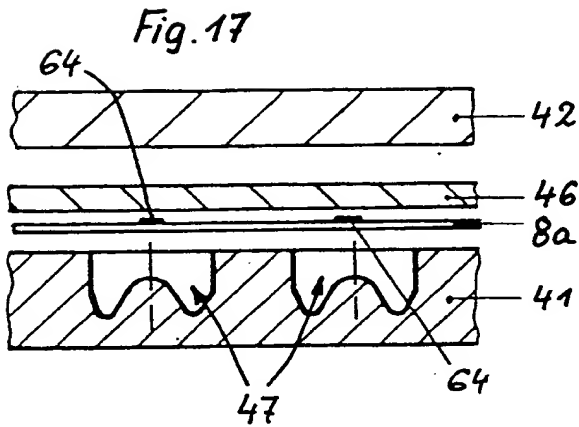
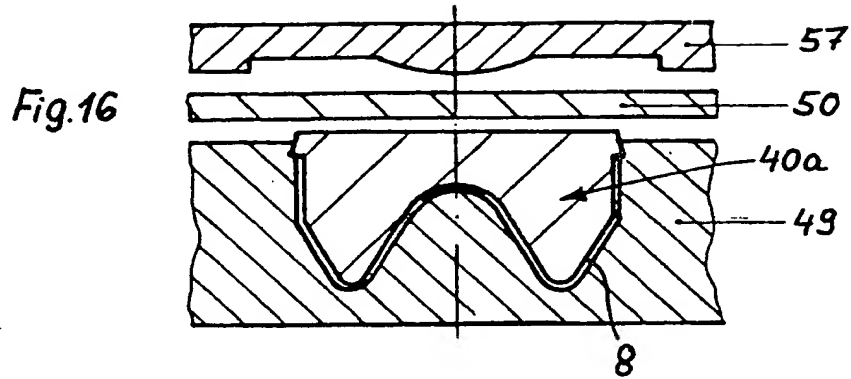
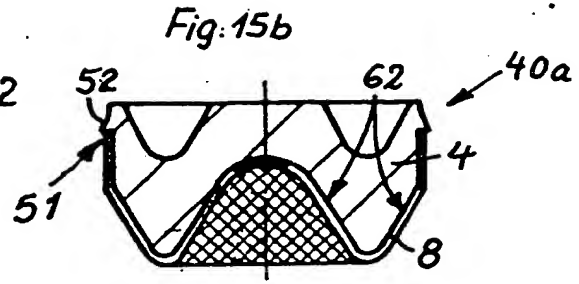
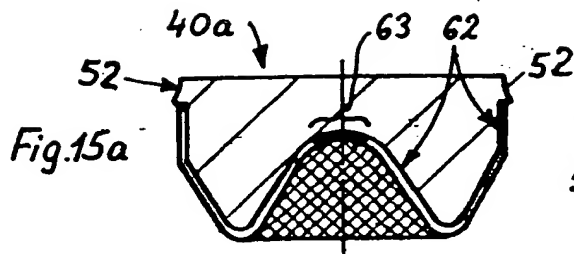


Fig. 10





THIS PAGE BLANK (USPTO)